

学位授与番号	甲第 1692 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 22 日
氏 名	天 谷 公 司
学位論文題目	Angiotensin II activates MAP kinase and NF- κ B through angiotensin II typeI receptor in human pancreatic cancer cells (アンギオテンシン II はヒト膵癌細胞においてアンギオテンシン II typeI 受容体を介して MAP キナーゼおよび NF- κ B を活性化する)
論文審査委員	主 査 教 授 澤 武 紀 雄 副 査 教 授 渡 邊 剛 教 授 金 子 周 一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

ヒト膵癌は、他の消化器癌に比較し、アンギオテンシン II (Ang II) を高濃度に含んでおり、Ang II がその特異的受容体であるアンギオテンシン II type 1 受容体 (AT1 受容体) を介して膵癌細胞の生存に影響を及ぼしている可能性が指摘されている。しかし、その詳細な機序については未だ明らかにされていない。そこで、本研究では、Ang II のヒト膵癌細胞の増殖能や抗癌剤抵抗性 (抗アポトーシス能) に及ぼす影響を検索した。材料には、分化度の異なる 3 種類のヒト膵癌細胞株 {HPAF-II (高分化型腺癌)、AsPC-1 (中分化型腺癌) および Panc-1 (低分化型腺癌)} を用いた。膵癌細胞における AT1 受容体の発現はウェスタンブロット法および免疫染色で、Ang II の膵癌細胞増殖に及ぼす影響は MTT assay 法、抗癌剤抵抗性に及ぼす影響は annexin V-FITC binding assay 法で評価した。また、膵癌細胞株を Ang II で処理した際の細胞内への生存シグナル伝達経路 (MAP キナーゼのリン酸化、NF- κ B 蛋白の活性化、Bcl-XL および survivin などのアポトーシス関連蛋白の関与) については、ウェスタンブロット法および electrophoretic mobility shift assay 法で評価した。

得られた結果は以下のように要約される。

- (1) AT1 受容体蛋白は、検索したすべての膵癌細胞株と膵癌組織で強く発現していた。
- (2) 膵癌細胞の増殖は、Ang II により濃度依存的に促進されたが、AT1 受容体の特異的拮抗薬で完全に抑制された。
- (3) Ang II はシスプラチンによる膵癌細胞株のアポトーシス誘導を抑制した。
- (4) Ang II は膵癌細胞において ERK1/2 をリン酸化させたが、p38 MAP キナーゼ、SAPK/JNK はリン酸化させなかった。
- (5) Ang II は膵癌細胞において NF- κ B を活性化し、Bcl-XL、survivin の発現を増強させた。

以上の結果より、Ang II は、AT1 受容体を介して ERK1/2 や NF- κ B を活性化することにより、膵癌細胞の増殖を促進し、抗癌剤抵抗性を増強すると考えられた。

本研究は、Ang II が悪性度の高い膵癌細胞の生存に重要な役割を演じていることを示唆しており、難治癌である膵癌の病態解明につながる貴重な労作であり、学位取得に値すると評価された。